Aus dem II. Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr.med. Willy Schwarz

Zum Problem der Unterkieferentwicklung bei menschlichen Embryonen. (Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung)

Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Zahnarzt Credner, Wolfgang

aus Laage

1972

Aus dem II. Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr.med. Willy Schwarz

Zum Problem der Unterkieferentwicklung bei menschlichen Embryonen. (Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung)

Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Zahnarzt Credner, Wolfgang

aus Laage

Referent : Professor Dr.med. Hans-Joachim Merker

Korreferent : Professor Dr.med.dent. Hans Lenz

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 7.12.1972

UNIV. LEIDEN BIBL.

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Material und Methoden	12
Befunde	
A. Lichtmikroskopische Befunde	15
B. Elektronenmikroskopische Befunde	2o
Diskussion	27
Zusammenfassung	37
Literaturverzeichnis	
Bildmaterial	

EINLEITUNG

Der Unterkiefer des Menschen und der üblichen Laboratoriumstiere nimmt im gesamten Skelettsystem eine Sonderstellung ein. Er ist der einzige Skelettknochen, der in zwei gleichartigen Gelenken artikuliert und der im Laufe seines Wachstums seine Form in ungewöhnlich starker Weise ändert. Er steht in der Entwicklungsphase in naher Beziehung zu dem phylogenetisch wichtigen M e c k e l' schen Knorpel und bildet an mehreren Stellen Knorpelgewebe aus. Ausserdem ist er ein zahntragender Knochen.

Die Klärung der Wachstumsverhältnisse am Unterkiefer ist gleichermassen wichtig für die Kieferchirurgie, die Kieferorthopädie, zur Erfassung von Missbildungen im Bereich des Kopfes und nicht zuletzt für die Entwicklungsgeschichte.

Das Splanchnocranium, das Mundhöhle und Schlund stützt und den Hauptteil des Gesichtsschädels bildet, wird beim Menschen durch rippenartige Knorpelspangen, welche die Mundhöhle und den Schlunddarm umfassen, weitgehend knorpelig vorgebildet. Der erste Bogen, der als

primärer Kieferbogen bezeichnet wird, besteht caudal aus dem Mandibulare und cranial aus dem Palatoquadratum. Im weiteren Verlauf wird das Palatoquadratum und das Mandibulare durch Bindegewebsknochen ersetzt: das Mandibulare durch das Dentale, das Palatoquadratum durch das Maxillare. Die distalen, erhalten gebliebenen Anteile, bilden Ersatzknochen: das hintere Ende des Palatoquadratum wird zum Quadratum und heftet sich an den Hirnschädel, das des Mandibulare wird zum Articulare. Bei den Amphibien und Sauropsiden entsteht so durch das Quadratum und Articulare das sog. "primäre Kiefergelenk". Bei den Säugern rücken Quadratum und Articulare aus dem Kiefergelenk heraus nach dorsal und werden zu zwei Gehörknöchelchen: das Articulare zum Hammer (Malleus), das Quadratum zum Amboss (Incus). Das dritte Gehörknöchelchen, der Steigbügel (Stapes) entwickelt sich aus dem oberen Knorpelstück des zweiten Bogens im Visceralskelett. Das Dentale gewinnt Anschluss an das Squamosum, einen Deckknochen der Schädelkapsel und es entsteht ein neues, sekundäres Kiefergelenk, das eine Verbindung von Bindegewebsknochen ist und keine Beziehung mehr zum "primären Kiefergelenk" aufweist.

Von J.SCHAFFER (1888) stammt die erste entscheidende Arbeit über die Verknöcherung des Unterkiefers. Er stellte seine Beobachtungen an Schweine- und Schafembryonen von 2,o - 53,7 cm Scheitel-Steiss Länge (SSL) an. Die erste Anlage sei eine echte desmale und er beschrieb den Unterkiefer im Embryonalstadium als reinen Deckknochen, der lateral vom M e c k e l' schen Knorpel liegt.

Beim Menschen beginnt etwa bei einer SSL von 15 - 22 mm die Verknöcherung des Unterkiefers in der Gegend des späteren foramen mentale. Die Ossification geht entlang des n. alveolaris nach dorsal und ventral (LOW 191o, WATANABE 194o, BLECHSCHMIDT 1961, PROVENZA 1964, KRAUS et al. 1966, YOUDELIS 1966, KOPF 1967).

Da der Unterkiefer ohne vorherige Knorpelanlage durch Ossification gebildet wird, wird er deshalb als Beleg- oder Deckknochen bezeichnet (PERMAR 1963, STARCK 1965, CLARA 1967).
Im Bereich des Deckknochens kann später echtes Knorpelgewebe auftreten: sog. Sekundärknorpel. Dies wird als reine Wachstumsanpassung an bestimmten Wachstumspunkten gedeutet. Die Verknöcherung des Sekundärknorpels erfolgt nach den gleichen Regeln, wie die der Ersatz-

knochen. Das Skelettstück verliert dadurch nicht seinen morphologischen Wert als Deckknochen. Wenn eine Vereinigung zwischen einem Deckknochen und Ersatzknochen eintritt, wird er als "Misch- oder Grossknochen" bezeichnet (STARCK 1965).

Uneinigkeiten bestehen allerdings noch über das Schicksal des M e c k e l' schen Knorpels. Einige Autoren glauben einen teilweisen Einbau durch Ossification des M e c k e l' schen Knorpels in das Dentale beobachtet zu haben. SCHAFFER (1933) meint, dass der Unterkieferknochen anfangs als Belegknochen des M e c k e l' schen Knorpels, also eines primären Knorpels angelegt wird und später Abschnitte des verknöchernden M e c k e l' Knorpels vorübergehend in die Unterkieferanlage eingeschlossen werden können.
FRIANT (1958/6o/64/67) ist der Ansicht, dass die Entwicklung des M e c k e l' schen Knorpels als Vorläufer des Unterkieferknochens beim Menschen sehr spezifischer Art ist, wegen der Kürze des Gesichtes. Dieser bei der Geburt verschwundene Knorpel wird in seiner Labialregion vom dritten bis Mitte des vierten pränatalen Monats resorbiert. In seiner Wangenregion (hinter dem Zahnsäckchen der Milcheckzähne) bleibt der

M e c k e l' sche Knorpel dagegen bis zum sechsten Embryonalmonat bestehen und seine Zellen vermehren sich noch. Dann unterliegt er einer Präcalcification und soll nachfolgend durch direkte enchondrale Verknöcherung zum Unterkiefer umgebildet werden.
HENNEBERG (1894), LOW (1910), SCHAFFER (1933), LEHNER und PLENK (1936), WATANABE (1940), BAUME (1962), BECKER (1963/65) und TÖNDURY (1970) berichten von den gleichen Beobachtungen und kommen zu dem Ergebnis, dass der Unterkiefer ontogenetisch ein gemischter Knochen ist.
KOPF (1967) ist der Ansicht, dass der M e c k e l' Knorpel von der neunten Embryonalwoche ab in modifiziert enchondraler Weise von der Symphyse bis hinter der Anlage des Eckzahnes durch Knochen ersetzt und in den Unterkiefer mit einbezogen wird.

Andere Autoren berichten dagegen von einem völligen Auflösen des M e c k e l' schen Knorpels und einem allmählichen Ersetzen durch desmalen Knochen (HERTWIG 1910, GROSS 1934, GROSSER und POLITZER 1953, BOENIG 1963, STARCK 1965, CLARA 1967, BERSCH-REINBACH 1970, GROSSER-ORTMANN 1970, LANGMAN 1970).

Knorpelreste wurden beim menschlichen Feten histologisch in der Symphyse, im Kieferwinkel, am Gelenk- und Muskelfortsatz differenziert. Von einem Teil der Autoren wird die Aussage gemacht, dass es sich hierbei um sekundären Knorpel handele, der nicht als Wachstumszentrum des Unterkiefers angesehen werden dürfe, da er keinerlei Beziehung zum Primordialskelett aufweist, obwohl hier perichondrale Knochenauflagerungen als auch enchondrale Knocheneinlagerungen enthalten sein können (HERTWIG 191o, SCHAFFER 1933, THOMA 1938, WATANABE 194o, BAY 195o/51, KOSKI und MÄKINEN 1963, REINBACH 1963, KOSKI und MASON 1964, KOSKI und RÖNNING 1965, STARCK 1965, MOSS 196o/69, BERSCH-REINBACH 197o).

GROSS (1934) und TÖNDURY (1967) meinen, dass gerade die sekundär auftretenden Knorpelzentren für das Wachstum des Unterkiefers massgebend sind, wobei der Knorpelüberzug des proc. articularis die wichtigste Rolle spielt. Im Gegensatz zum nackten Gelenkknorpel eines Röhrenknochens, besitzt dieser an seiner Oberfläche eine dicke Bindegewebsschicht. Hier ist auch ein Wachstum durch Apposition möglich, während der Epiphysenknorpel nur interstitiell wachsen kann. Die Länge des corpus und die Breite des ramus mandibulae

werden durch die Wachstumsvorgänge am proc. articularis nicht beeinflusst, sondern es nimmt auf diesem Wege nur die Höhe des ramus mandibulae und die Gesamtlänge des Unterkiefers zu. Auch BAUME (1957/63) sieht in den Kondylenknorpeln die Träger der Unterkieferentwicklung: "der Unterkiefer entwickelt sich als Belegknochen, dessen gelenkige Verbindungsflächen mit dem Kopfskelett sekundär von einem Knorpel überzogen werden. Dieser Gelenkknorpel übt die Funktion eines enchondralen Ossificationszentrums aus. Im Unterschied zu einer eigentlichen Epiphysenfuge bildet sich jedoch in diesem Knorpel kein sekundäres Ossificationszentrum, und die Chondrogenese vollzieht sich sowohl interstitiell wie appositionell."

BLUNTSCHLI (1926), SICHER (1947), BRODIE (1949), REBEL (1954) und YOUDELIS (1966) kommen in ihren Ausführungen zu den gleichen Ergebnissen wie BAUME, TÖNDURY und GROSS, ebenso SHARPE et al. (1965), die elektronenmikroskopisch die Oberfläche menschlicher Kondylen in verschiedenen Altersstufen untersuchten.

BLACKWOOD (1966) versuchte mit tritiummarkiertem Thymidin ein Wachstumszentrum im condylus nachzuweisen.

Nach dem Ausmass der Lokalisation ist die Zellschicht zwischen Artikulationszone und der Zone der hypertrophen Zellen als Hauptwachstumszentrum anzusehen. Zellen aus diesem Bereich differenzieren sich zu Chondrozyten mit einer Lebenszeit von fünf bis sechs Tagen.

Seit ca. 1860 wurden experimentelle Untersuchungen über das Wachstum des Unterkiefers an verschiedenen Tieren vorgenommen. Anfangs bestand die von Du HAMEL (1741) für Röhrenknochen angewandte Markiermethode nur im Anbringen von Bohrlöchern, später nahm man Metalle verschiedener Art und Form zu Hilfe (FLOURENS 1847, LEBERKÜHN 1867, HUMPHRY 1871, OLLIER 1873, WEGENER 1874, v. GUDDEN 1877, BUSCH 1885, WOLFF 1885, PRÖLL und WYRWOLL 1934). Da die Marken als fixe Punkte in den Kiefer eingefügt wurden, sollten sie die Möglichkeit geben, Wachstumsvorgänge im Kiefer zu beobachten. Aber auch diese Methode brachte keine Klärung. Die Vertreter der appositionellen und die der interstitiellen Wachstumstheorie fanden keine Einigung.

Auch experimentelle Untersuchungen an kondylektomierten, verschiedenen Versuchstieren zeigten entgegengesetzte Ergebnisse. DAS, MEYER und SICHER (1965)

stellten bei kondylektomierten Ratten fest, dass zwar ein entwicklungsbedingtes Wachstum (developmental growth) bei Fehlen des kondylären Wachstumszentrums nicht stattfindet, wohl aber ein Ausgleichswachstum (adjustive growth). PESKIN und LASKIN (1965) stellten dagegen bei Resektion eines Kondylus beim Hund ein erhebliches Zurückbleiben des Kieferwachstums fest. BRAUS (1906), NAUCK (1931), JOHNSON (1933), BENNINGHOFF (1934), BAY (1950/51), GRÜNWALD (1959), BECKER (1959/60), MOSS (1960/69), KOSKI et al. (1963/64/65) und MOSS und RANKOW (1968) vertreten die Ansicht, dass man Wachstumsimpulse nicht in knocheneigene Zentren lokalisieren könne, sondern die den Unterkiefer umgebene, funktionelle Matrix bestimmt im primären Wachstum die Ausbildung des Unterkiefers. BRODIE (1949), KIRSCH (1955) u.a. widersprechen dieser Meinung: da der embryonale Unterkiefer keine Bewegungen ausführt, muss demnach eine funktionelle Beeinflussung des Kiefergelenkfortsatzes und damit des Kiefergelenkes fortfallen.

Aufgrund der vorliegenden Literatur ist ersichtlich, dass der Entstehungsmechanismus des Unterkiefers noch nicht genau geklärt ist. Die zur Zeit vorherr-

schenden Meinungen kann man in fünf Punkten zusammenfassen:

1. Der M e c k e l' sche Knorpel wird während der Bildung des Unterkiefers vollständig resorbiert (ausgenommen sind aber immer die distalen Anteile, die zur Bildung des Mittelohres (Hammer und Amboss) beitragen).
2. Der M e c k e l' sche Knorpel wird teilweise in den Unterkiefer mit eingebaut, deshalb ist der Unterkiefer ontogenetisch ein gemischter Knochen.
3. Knorpelinseln entstehen unabhängig vom M e c k e l' schen Knorpel an verschiedenen Stellen aus einem Blastem oder vom Periost aufgrund von Belastung oder als Stemmkörper. Die unabhängig entstandenen Knorpelinseln sind sekundärer Natur. Da sie keine Beziehung zum Primordialskelett aufweisen, dürfen sie ontogenetisch nicht zur Erklärung des Wachstumsmechanismus herangezogen werden, obwohl dem Gelenkkopfknorpel die Rolle einer Epiphysenfuge zugestanden wird.
4. Die den Unterkiefer umgebene, funktionelle Matrix (Zunge, Muskulatur, Gefässe) übt den entscheidenden Wachstumsimpuls auf den Unterkiefer aus.
5. Der Entwicklungsablauf des Unterkiefers ist unab-

hängig von funktionellen Reizen, da der embryonale Unterkiefer keine Bewegungen ausführen kann.

Unsere Aufgabe soll es nun sein, lichtmikroskopisch die Unterkieferentwicklung anhand von Serienschnitten menschlicher Feten nochmals darzustellen. Elektronenmikroskopisch soll am Gelenkkopfknorpel von zwei menschlichen Feten geklärt werden, ob Unterschiede zwischen dem Primär- und dem Sekundärknorpel vorhanden sind. In der anschliessenden Diskussion soll zu den noch umstrittenen Problemen Stellung genommen werden.

MATERIAL und METHODEN

Für die vorliegenden lichtmikroskopischen Untersuchungen standen uns vier menschliche Embryonen mit einer SSL von 34 mm, 6o mm, 8o mm und 86 mm zur Verfügung, für die Elektronenmikroskopie zwei menschliche Embryonen mit einer SSL von 76 mm und 7[illegible] mm.

Die Köpfe der vier menschlichen Embryonen für die lichtmikroskopischen Untersuchungen wurden nach der Formolfixierung sagittal durchtrennt. Vor der Paraffineinbettung wurden die halbierten Köpfe nochmals ca. zwei bis sechs Tage in einer C a r n o y Lösung, bestehend aus 6o % absolutem Alkohol, 3o % Chloroform und 1o % Eisessig, fixiert. Anschliessend wurden die Kopfhälften des Embryos mit einer SSL von 34 mm im Mikrotom sagittal und frontal geschnitten, während von den restlichen Embryonen nur Sagittalschnitte angefertigt wurden. Die Serienschnitte hatten eine Dicke von ca. 5 µ. Von allen Schnitten wurden HE (Hämalaun-Eosin) und PAS (Perjodacid-Schiff's Reagenz) Färbungen angefertigt, einige auch nach der Methode M a s s o n - G o l d n e r (MG) gefärbt. Die Bildherstellung erfolgte mit Fotomikros-

kopen der Fa. Zeiss.

Die halbierten Köpfe für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden in eine 2 %ige, mit o,1 M Phosphatpuffer eingestellten (pH 7,4) Glutaraldehydlösung eingebracht. In diesem Fixierungsgemisch erfolgte die weitere Zerteilung: durch einen Schnitt parallel zum Oberkiefer in Höhe der Augen wurde ein grosser Teil der Hirnanlage und durch einen Schnitt durch den Mund der Unterkiefer abgetrennt. Die Unterkieferpräparate wurden noch für zwei weitere Stunden in Glutaraldehydlösung nachfixiert. Nach dem Auswaschen in einer Pufferlösung schloss sich die Nachfixierung in 1 %iger OsO_4 - Lösung für die Dauer von einer Stunde an. Nach Entwässerung in der Acetonreihe wurden die Unterkieferscheiben flach in Micropal (Fa. Ferak Berlin) eingebettet. Um eine bessere Kontrolle der Schnittrichtung und der Schnittstelle zu erhalten, wurden Semidickschnitte (o,5 - 1,o μ) an einem handgetriebenen Servall-Mikrotom angefertigt und in einer 5o %igen wässrigen Giemsa- Lösung mit Boraxzusatz angefärbt. Diese Semidickschnitte lassen sich im Lichtmikroskop gut betrachten.

Die Dünnschnitte wurden am LKB - Mikrotom hergestellt, die Nachkontrastierung erfolgte mit Uranylacetat und Bleicitrat.
Die Aufnahmen erfolgten mit Elektronenmikroskopen I und I a der Fa. Siemens bei einer Primärvergrösserung von 1 5oo bis 4o ooo.

BEFUNDE

A. Lichtmikroskopische Befunde

Die knöcherne Unterkieferanlage bei einem Embryo von 34 mm SSL zeigt in Frontalschnitten auf Höhe der Incisivi eine Y-Form: eine nach cranial offene Rinne, in der der n. mandibularis und die embryonalen Gefässe liegen, lateral vom M e c k e l' schen Knorpel. Nach distal verliert sich die Y-Form soweit, dass nur noch der laterale Teil als leicht geschwungene S-Form übrig bleibt. Das Mesenchym zwischen den Knochenbälkchen ist im Gegensatz zur Umgebung locker gefügt. Die Zahnanlagen, die sich im Knospenstadium befinden, senken sich weiter in Richtung auf die knöcherne Unterkieferanlage ein.
Der M e c k e l' sche Knorpel ist von einem Perichondrium aus spindeligen Zellen umgeben und lässt sich nach distal vollständig bis in den Bereich der Ohranlage (Hammer und Amboss) verfolgen. Seine Zellen unterscheiden sich von dem sie umgebene Gewebe durch grössere Zellkerne und das helle Zytoplasma. Die Struktur der Knorpelzellen ist in allen Abschnitten gleich, sie zeigt nur angedeutete vakuolige Aufblähungen.

Die Serienschnitte zeigen weiterhin, dass die über ein osteoides Vorstadium gehende Knochenbildung im vorderen Anteil beginnt und nach distal verläuft. Die Mesenchymzellen, die sich an den Stellen, an denen sich Knochen bilden wird, zu einem Blastem verdichtet haben, wandeln sich in Osteoblasten um. Sie nehmen eine plumpe bis kugelige Gestalt an und produzieren eine als Osteoid bezeichnete Interzellularsubstanz.
In den Längsschnitten, von aussen nach innen, zeigt sich die Unterkieferanlage mit beginnender Ossification anfangs unterhalb des M e c k e l' schen Knorpels. Je weiter die Schnitte nach innen gelegt werden, um so mehr wird deutlich, dass die Unterkieferanlage um den M e c k e l' schen Knorpel U-förmig, nach oben hin offen verläuft. In dieser offenen Rinne liegen Gefässe, Nerven, aufgelockertes Mesenchym, der M e c k e l' sche Knorpel und als Epitheleinsenkung die Zahnanlage.

Der zweite, uns zur Verfügung stehende menschliche Embryo von 6o mm SSL, zeigt in den histologischen Längsschnitten eine Besonderheit, die darauf schliessen lässt, dass sich dieser Embryo in einem

früheren, seines Alters aufgrund seiner SSL nicht gemässen, Entwicklungszustand befindet. Die Unterkieferanlage, in Form der aus dem Blastem enstandenen Osteoblasten, die das Osteoid abscheiden, liessen sich hier nicht nachweisen, auch nicht in den Gebieten, die deutlich schon bei dem 34 mm Embryo auszumachen waren.
Der M e c k e l' sche Knorpel konnte aber auf Längsschnitten von mesial bis distal voll dargestellt werden, bis hin zur Anlage des Hammer und Amboss, die in diesem Stadium noch in Verbindung mit dem M e c k e l' schen Knorpel stehen.
Die Zellen des M e c k e l' schen Knorpels werden grossblasig, zeigen eine fast fünfeckige Form mit pyknotischen Zellkernen, die Zellgrenzen treten deutlich hervor.

Der knöcherne Unterkiefer bei dem Embryo von 8o mm SSL ist schon in seiner gesamten, gestreckten Lage ausgebildet. Der M e c k e l' sche Knorpel ist nur noch in segmentierten Teilen vorhanden. Der sehr stark ausgebildete, sekundär entstandene Gelenkkopfknorpel und die osteoide Anlagerung an den proc. muscularis mit der sehr gut ausgeprägten incisura

semilunaris begrenzt den Unterkiefer nach distal. Der M e c k e l' sche Knorpel steht distal nicht in Verbindung mit dem Gelenkkopfknorpel, sondern verläuft lingual ausserhalb des Unterkieferknochens, bis zu seiner Auflösung. Die Knorpelzellen des M e c k e l' schen Knorpels verändern sich von mesial nach distal ohne scharfen Übergang. Im hinteren Bereich sind die Knorpelzellen klein und haben einen runden, zentral stehenden Kern. Nach vorn, zur Symphyse hin, sind alle Zellen grossblasig verändert. Die perichondrale Knochenmanschette wird an mehreren Stellen von lockerem Mesenchym und Gefässen durchbrochen, die die zum Teil mehrkernigen Knorpelzellen des M e c k e l' schen Knorpels und die Interzellularsubstanz (IZS) aufzulösen scheinen. Die dadurch entstandenen Resorptionslakunen werden von Mesenchymzellen ausgefüllt.

Der Gelenkkopfknorpel wird nach cranial von einer kräftigen Perichondriumhülle abgegrenzt. Unterhalb des Perichondriums, innerhalb des Knorpels, zieht sich ein embryonales Gefäss entlang, welches von kleinen, platten Zellen ausgekleidet wird. Die nächste innere Schicht ist durch eine stark vermehrte IZS mit wenigen, grosskernigen Zellen gekenn-

zeichnet, die man als Knorpelzellen deuten kann. Weiter caudal sind die Knorpelzellen grossblasig verändert, die Kerne aufgetrieben und die IZS zusammengedrückt. An der Spitze des, auf den Serienschnitten keilförmig erscheinenden, Gelenkkopfknorpels und an den seitlichen "Flächen" liegen spindelige, flach aneinandergelagerte Mesenchymzellen und Osteoblasten, die den Blasenknorpel aufzulösen oder einzumauern scheinen.

Der segmentierte M e c k e l' sche Knorpel, in der Unterkieferanlage des Embryos von 86 mm SSL, zeigt zur Symphyse hin eine stark durchbrochene, perichondrale Knochenmanschette. Die wenigen, noch vorhandenen Knorpelzellen sind grossblasig verändert mit eng zusammengedrückter IZS, alles andere zeigt eine völlige Strukturlosigkeit, die auf eine Auflösung hindeutet. Im dorsalen Bereich, lingual unterhalb des Gelenkkopfknorpels, sind die Knorpelzellen des M e c k e l' schen Knorpels klein, fast mit pyknotischen Kernen, die IZS ist stark vermehrt.
Im proc. muscularis, in dem in diesem Stadium kein Knorpel nachzuweisen ist, kann man die aus den Mesenchymzellen entstandenen Osteoblasten, einge-

mauert in das Osteoid, besonders gut beobachten. Die Fibrillenbündel stehen mit dem Periost, resp. Perichondrium in direkter Verbindung.
Andere Verhältnisse dagegen herrschen im proc. articularis. Hier könnte man, vom jetzt entstehenden Gelenkspalt her, die Einteilung des Knorpels in Ruhenden-, in Säulen- und in Blasenknorpel mit beginnender Ossification vornehmen. Zusätzlich zeigt sich seitlich, ausgehend vom Perichondrium, eine Umwandlung von Mesenchymzellen in Osteoblasten, die das Osteoid abscheiden. Im Blasenknorpel zeigt sich, nachdem die Glykogendepots aufgelöst worden sind, eine vakuolige Umwandlung des Zytoplasmas. Die Vakuolen fliessen zusammen und die Wände fragmentieren. Zytoplasma lässt sich nun nicht mehr nachweisen, doch der Kern verändert sich lange Zeit kaum. Die IZS wird zusammengedrückt, durch die sich erweiternden Knorpelzellhöhlen, wobei eine Verdichtung eintritt.

B. Elektronenmikroskopische Befunde

In den beiden Embryonen (76 mm und 70 mm), die für die elektronenmikroskopische Untersuchung berück-

sichtigt werden konnten, liessen sich folgende Befunde erheben: der lichtmikroskopisch beschriebene Gelenkkopfknorpel lässt sich auch im elektronenmikroskopischen Bild deutlich darstellen. Er besteht aus Knorpelzellen, die durch eine mächtig entwickelte IZS auseinandergedrängt und isoliert werden. Die Knorpelzelle selbst ist charakterisiert durch einen grossen Kern, der eine grosse Kern-Plasma Relation bewirkt. Der Kern ist häufig aufgelockert und damit relativ hell im elektronenmikroskopischen Bild, daneben kommen aber auch kleine Chromatinverdichtungen vor, die sich in der Peripherie zu einem Ring zusammen lagern können. Der Nucleolus ist mittelgross und hebt sich in den hellen Kernen deutlich, von den übrigen Kernen nur angedeutet, aus dem Carioplasma hervor.
Die Form des Kerns ist rund bis plump oval, grössere Einstülpungen oder Einschnürungen konnten niemals beobachtet werden.
Das Zytoplasma ist angedeutet rund, plump bipolar oder oval, oder aber polygonal um den Kern angeordnet. Die Zelloberfläche ist charakterisiert durch eine Fülle kleiner Fortsätze, die bis zu 2 µ in die umgebene IZS hineinreichen können. Die Form dieser Fortsätze ist meist fingerförmig, ausgehend von einer pyramiden-

förmig geformten Basis. Ihr Durchmesser schwankt zwischen 500 - 2 000 Å, daneben kommen aber auch plumpere oder auch leistenförmige Fortsätze vor. In der Ebene eines Schnittes können an der Oberfläche einer Knorpelzelle bis zu 50 solcher Fortsätze gezählt werden. Das elektronenmikroskopische Bild des Zytoplasmas ist gekennzeichnet durch das rauhe endoplasmatische Reticulum (ER) und durch die Glykogeneinschlüsse. Das rauhe ER ist ein Hohlraumsystem, auf dessen begrenzender Membran Ribosomen in relativ dichter Packung aufsitzen. Die Form dieses Hohlraumsystems variiert beträchtlich. Wir finden langgezogene, flache Säcke (bis zu 5 µ), die eine lichte Weite von nur 400 Å haben, daneben kommen lokale Erweiterungen oder zisternenhafte Auflockerungen vor, die einen Durchmesser von mehreren Mikron erreichen können. Der Inhalt des rauhen ER's ist auch im Elektronenmikroskop schlecht zu definieren. Bei sehr hohen Vergrösserungen besteht er aus einem locker gepackten, fein filamentären oder granulären Material von mittlerer Elektronendichte. Die Glykogenablagerungen sind gegen das übrige Zytoplasma nicht scharf abgegrenzt. Sie bestehen aus unterschiedlich dicht gepackten, 300 - 400 Å grossen Granula, die einzeln vorkommen können

oder aber in Form von Gruppen oder Bändern angeordnet sind. In einzelnen Knorpelbereichen sind die Glykogengranula während der Fixation herausgelöst: es entsteht eine optisch leere Vakuole. Zahl und Grösse der Glykogenablagerungen sind abhängig von der Lokalisation. In der cranialen Peripherie des Unterkieferknorpels sind sie klein und selten oder fehlen ganz. Nach caudal, zur Ossificationszone hin, werden sie deutlicher, beim Übergang in den Blasenknorpel verschwinden sie wieder.

Die IZS besteht aus zwei morphologisch fassbaren Strukturen:

1. Das Kollagen und
2. die Glykosaminoglycane (GAG)

Das Kollagen tritt in Form von Filamenten auf. Als Filamente bezeichnen wir ein kollagenes, fädiges Makromolekül, dass dünner als 15o Å ist und noch keine Querstreifung zeigt. Die Verteilungskurve der Fibrillendicken entspricht einer Normalverteilungskurve und zeigt ein Maximum zwischen 1oo und 12o Å. Der Verlauf dieser Filamente ist im Bereich der Proliferationszone des Knorpels völlig regellos. Nur sehr selten findet man zellfern (Interterritorialsubstanz) eine Bün-

delung mehrerer dieser Filamente. Bei genauer Durchmusterung der Schnitte lassen sich vereinzelt auch dickere Filamente, zwischen 150 - 200 Å, finden. Mit hoher Auflösung gelingt es hier, eine angedeutete Querstreifung darzustellen. Die Textur der kollagenen Filamente ist relativ locker. In einer Fläche von $1\mu^2$, in unterschiedlichem Schnittwinkel getroffen, sind etwa 10 Filamente nachzuweisen.

Das zweite Strukturelement dieser IZS, die GAG's, bestehen aus elektronendichten Granula mit einem Durchmesser von 300 - 500 Å. Von diesen zentralen Granula ziehen einzelne Fäden (20 Å) in die Umgebung. Sie berühren entweder die kollagenen Filamente, entsprechende Nachbarfilamente oder enden frei. Die Granula selbst zeigen eine deutliche räumliche Beziehung zu den Kollagenstrukturen. Sie sitzen den Filamenten in unregelmässigen Abständen teilweise breitbasig auf, daneben findet man sie aber auch frei im interfilamentären Raum. In der unmittelbaren Nähe der Zellen kommen sie gehäuft vor.

Zur Ossificationszone hin findet sich eine deutliche Umwandlung dieses eben beschriebenen typischen embryo-

nalen Knorpels in Blasenknorpel. Dabei lösen sich die Glykogendepots auf, die membranbegrenzten Hohlräume schwellen, und der Kern zeigt Schwellungs- und Auflockerungserscheinungen. Schliesslich fragmentiert die Zellmembran und die Strukturen der Zellen lösen sich in kleinere Bestandteile auf. Während der Schwellung der Zellbestandteile vergrössern sich die Zellen und drücken die IZS enger zusammen. Dadurch kommt es zu einer bevorzugten Lagerung der Fibrillen parallel zur Zelloberfläche und zu einer vermehrten Bündelung. Gleichzeitig treten etwas vermehrt dickere Kollagenfilamente auf (150 - 250 Å), die schon eine angedeutete Querstreifung zeigen. Noch weiter zur Ossificationszone hin sind einzelne Zellen schon so zerfallen, dass leere Höhlen vorkommen. In der IZS tritt jetzt zusätzlich ein weiteres Strukturmerkmal auf: die Apatitkristalle. Diese Ca-Strukturen sind etwa 650 Å lang, lanzettförmig und lagern sich zuerst plaquesartig, unregelmässig ab. Während sie sich dann vergrössern, fliessen sie zusammen und zeigen eine ausserordentlich dichte Packung. Die kleinsten Apatitniederschläge sind etwa 1 000 Å gross, die grösseren Plaques können einen Durchmesser bis zu 10 µ haben.

Das elektronenmikroskopische Bild unterscheidet sich

nicht von den gut bekannten Verhältnissen, die von WODTKE (1972) im mineralisierten Vorknorpel beschrieben worden sind.

DISKUSSION

Um auf der Grundlage dieser Befunde zu den noch umstrittenen Problemen der Morphologie des Unterkiefers Stellung nehmen zu können, sollen die verschiedenen Meinungen der Autoren nochmals kurz zusammengefasst werden:

1. Reine desmale Ossification ohne direkte Beteiligung des M e c k e l' schen Knorpels.
   Die erste desmale Verknöcherung der Unterkieferanlage zeigt sich an menschlichen Embryonen von 15 - 22 mm SSL (LOW 191o, WATANABE 194o, BLECHSCHMIDT 1961, PROVENZA 1964, KRAUS et al. 1966, YOUDELIS 1966, KOPF 1967) im Bereich des späteren foramen mentale und breitet sich als perichondrale Knochenmanschette um den M e c k e l' schen Knorpel herum und frei im mesenchymalen Gewebe nach mesial (zur Symphyse) und nach distal (dorsal) hin aus.
   Eine Modulation dieser Ansicht dürfte die Meinung der Autoren sein, die meinen, dass der M e c k e l' Knorpel vollständig von einsprossenden Gefässen und Mesenchymzellen resorbiert und dann durch desmalen Knochen ersetzt wird (HERTWIG 191o, GROSS

1934, GROSSER und POLITZER 1953, BOENIG 1963, STARCK 1965, CLARA 1967, BERSCH-REINBACH 197o, GROSSER-ORTMANN 197o, LANGMAN 197o).

2. Gemischte desmale und enchondrale Ossification von M e c k e l' schen Knorpelresten.
Einzelne Knorpelreste des M e c k e l' schen Knorpels oder auch der gesamte M e c k e l' sche Knorpel können direkt enchondral verknöchern (HENNEBERG 1894, LOW 191o, SCHAFFER 1916/33, LEHNER und PLENK 1936, WATANABE 194o, FRIANT 1958/6o/64/67, BAUME 1962, BECKER 1963/65, KOPF 1967, TÖNDURY 197o, FROMMER und MARGOLIES 1972).

Unumstritten bleibt dabei die Ansicht, dass die dorsalen Anteile des M e c k e l' schen Knorpels (Hammer und Amboss) nicht der Reduktion anheim fallen, auch nicht nach vollständigem Verschwinden desselben, sondern als Anlage für das Mittelohr bestehen bleiben.

3. Gemischte desmale und enchondrale Ossification aus eigenem, separat entstandenen Knorpel.
Unklar aber und in der Literatur sehr umstritten,

liegen die Verhältnisse beim distal, sekundär entstehenden Gelenkkopfknorpel vor.

Bei Embryonen von 31 mm SSL (KOPF 1967) zeigt sich am distalen Ende des flach gestreckten Unterkiefers ein Gelenkkopfblastem, welches dann zu dem Gelenkkopfknorpel umgebildet wird. Dieser, sekundär entstehende Knorpel, hat keinerlei Beziehung zu dem in diesem Bereich lingual unter- und ausserhalb der Unterkieferanlage verlaufenden M e c k e l' schen Knorpel. Die anfangs aus dem Blastem entstehenden Knorpelzellen werden später aus dem kräftig ausgebildeten Perichondriumüberzug nachgebildet.
STUDITZKY (1936) konnte an den Gewebekulturen experimentell nachweisen, dass die Tendenz zur Knorpelbildung eine der charakteristischen Eigenschaften des Periostes resp. Perichondriums ist.

Alle Autoren aber - unabhängig davon, ob sie solchen Knorpel gesehen haben oder nicht - lehnen die Vorstellung einer normalen Ersatzknochenbildung für den Gelenkkopfknorpel ab, weil es ihrer Meinung nach ein ganz spezifischer Knorpel sein müsste, der sich einer noch nicht zu definierenden, modifizierten enchon-

dralen Ossification unterziehen soll. Die Knorpelzellen sollen ausserdem - im Gegensatz zu der üblichen Ersatzknochenbildung (MERKER 1972) - ihre Vitalität über die Knorpelzone hinaus behalten (SILBERMANN und FROMMER 1972). SHARPE et al. wiesen darüberhinaus elektronenmikroskopisch in einer Untersuchung der Oberfläche menschlicher Kondylen in verschiedenen Altersstufen nach, dass der Kondylenknorpel immer, mit zunehmendem Alter entsprechend geringer, ein Wachstumspotential besitzt.

Wenn aber ein Knorpel, der zum weiteren Wachstum und zur Verknöcherung befähigt ist, bei der Entstehung des Unterkiefers eine Rolle spielt, dann muss seine Schädigung bzw. seine Exstirpation zu Wachstumsschäden dieses Knochens führen.
Allerdings kamen DAS, MEYER und SICHER (1965) und PESKIN und LASKIN (1965) bei tierexperimentellen Untersuchungen dieses Problems zu unterschiedlichen Ergebnissen: bei kondylektomierten Ratten zeigte sich eine erhöhte Knochenanlagerung an den Muskelansatzstellen, zusammenhängend mit entsprechender Muskelhypertrophie durch funktionelle Belastung. DAS et al. kommen zu dem Ergebnis, dass zwar ein entwicklungsbedingtes

Wachstum offenbar bei Fehlen eines kondylären Wachstumszentrums nicht stattfindet, wohl aber ein Ausgleichswachstum. Im Gegensatz dazu stellten PESKIN und LASKIN bei Resektion eines Kondylus beim Hund ein erhebliches Zurückbleiben des Kieferwachstums fest. Teilresektionen aus dem Gelenkkopfknorpel führten anfangs ebenfalls zu Retardierungen, dann aber zeigte sich bei allmählicher Regeneration des Kondylenknorpels ein annähernd normales Wachstum.
Autogene Knochentransplantate waren ebenfalls in der Lage, das Kieferwachstum normal zu halten.
Diese entgegengesetzten, experimentellen Ergebnisse weisen darauf hin, dass man Tieruntersuchungen nur bedingt auf den menschlichen Organismus übertragen kann.
Wenn beim Kind oder Jugendlichen durch Unfallfolgen der Gelenkkopfknorpel und der subkondyläre Knochen weitgehend zertrümmert worden sind oder ein Trauma zu einer Trennung der eigentlichen Gelenkwalze vom Gelenkfortsatz geführt hat (diese beiden Formen kann man der Resektion gleichsetzen), so ist immer der Folgezustand eine Hypoplasie des Gelenkkopfes mit Sistierung des Längenwachstums (REICHENBACH 1969).

Dass der Gelenkkopfknorpel das eigentliche Wachstums-

zentrum des aufsteigenden Astes ist, ist deshalb die einhellige Meinung der heutigen Autoren. Immer aber bleibt die Einschränkung, dass ein spezifisches, undefinierbares Knorpelgewebe vorliege.
Diese Einschränkung und Sonderstellung des Knorpels des Unterkiefergelenkfortsatzes scheint uns aber nach unseren Befunden nicht berechtigt. Wenn man die Morphogenese der verschiedenen Ersatzknochen über diesen Knorpel und über einen normalen Knorpel vergleichen will, muss man von der ursprünglichen Knorpelschablone ausgehen. Der Knorpelabbau beginnt in den Zellen mit Schwellungserscheinungen im Zytoplasma (Blasenknorpel). In der IZS lagern sich Kalkkristalle ein. Diese Kristalle aggregieren zu drusenartigen Formationen, die schliesslich zu grossen, dichtgepackten und ungeordneten Komplexen zusammenfliessen. Der "Verknöcherungspunkt" ist ein weisslicher Herd innerhalb des Knorpelstückes, der durch abgestorbene, durch blasig aufgetriebene Knorpelzellen und durch verkalkte IZS charakterisiert ist. Es liegt hier noch keine echte Verknöcherung vor, sondern eine Verkalkung (die Vorbereitung des Knorpels auf seinen späteren Abbau). Mesenchym und Blutgefässe dringen durch die perichon-

drale Knochenmanschette, in Richtung auf den Verknöcherungspunkt, in das Knorpelstück ein. Durch Chondroklasten und Mesenchymzellen wird der Verknöcherungspunkt abgebaut. Die mit primärem Knochenmark ausgefüllte primäre Markhöhle tritt an seine Stelle. Durch enchondrale Ossification entstehen Osteoidbälkchen im Innern der primären Markhöhle und eine Osteoidtapete, die sie auskleidet. Auf stehengebliebene Sparren der verkalkten Knorpelgrundsubstanz und auf das perichondrale Knochengewebe wird das enchondrale Osteoid abgeschieden. Ca-Apatit Kristalle werden in das enchondral entstandene Osteoid eingelagert. Die Art der Mineralisation unterscheidet sich hier von den Verhältnissen bei der Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz. Es bestehen enge und geordnete Beziehungen der Kollagene zu den Apatitkristallen (Lit. siehe auch MERKER 1972 und STEINER 1972).

Im Gegensatz zu den anderen Untersuchungen über den Gelenkkopfknorpel, die immer von einer spezifischen, modifizierten enchondralen Verknöcherung berichten, weil die Art des Gelenkkopfknorpels nicht mit anderen Knorpelarten im menschlichen oder tierischen Körper verglichen werden könne, so liegt nach unseren eigenen

elektronenmikroskopischen Untersuchungen eindeutig typischer embryonaler, hyaliner Knorpel im Gelenkkopf vor, was die vergleichenden Untersuchungen vieler Knorpel von anderen Skelettstücken und auch Species zeigen. Der Vergleich berücksichtigt sowohl die Feinstruktur der kollagenen Bestandteile und Glycosaminoglykane als auch die der Zellen. Auch in der IZS des Mandibularknorpels finden sich feine Filamente ohne deutliche Querstreifung und Textur. Ganz deutlich geht aber aus den elektronenmikroskopischen Bildern hervor, dass auch hier Blasenknorpel vorkommt. Die Zellen gehen zugrunde unter Aufblähung und Fragmentierung der Membransysteme. Gleichzeitig mineralisiert die IZS durch drusenartige Einlagerung von Ca-Apatit Kristallen, die keine geordneten Beziehungen zum Kollagen erkennen lassen. Trotz genauster morphologischer Analyse ist also kein Unterschied zwischen diesem speziellen und anderen embryonalen Knorpeln zu erkennen.

Dass der ramus mandibulae im Sinne eines typischen Ersatzknochens im Gegensatz zum corpus aufgebaut wird, scheint uns deshalb nach diesen Ergebnissen eindeutig zu sein. Keine Aussage können wir jedoch darüber

machen, inwieweit quantitativ der Gelenkkopfknorpel zur Formung und zum Wachstum beiträgt. Hierüber wären noch eingehendere Untersuchungen von älteren Feten und jugendlichen Unterkiefern zu machen. Ebensowenig kann anhand der Serienschnitte und elektronenmikroskopischen Bilder eine Aussage über die Mitbeteiligung der funktionellen Matrix in bezug auf das Unterkieferwachstum gemacht werden.

Auch über das Schicksal des M e c k e l' schen Knorpels sind sich die heutigen Autoren, wie oben erwähnt, noch uneins. Einige vermuten entweder einen teilweisen oder gar vollständigen Einbau dieser knorpeligen Schablone zur Bildung des Unterkieferknochens (FRIANT 1958/6o/64/67, BAUME 1962, TÖNDURY 197o, SILBERMANN und FROMMER 1972 u.a.). Andere dagegen lehnen eine direkte Mitbeteiligung generell ab (PERMAR 1963, STARCK 1965, CLARA 1967,weitere Lit. siehe auch FOIK 197o). Zweifellos ist diese letzte Gruppe mit besseren Bildern ausgerüstet und spricht für viele Untersucher, die Erfahrungen auf diesem Gebiet haben.

Sicher kann man dem M e c k e l' schen Knorpel eine gewisse Mitbeteiligung als Schablone für den Unter-

kiefer nicht absprechen, wie die perichondrale Knochenmanschette in lichtmikroskopischer Betrachtung zeigt. Er prägt die primäre dreidimensionale Struktur dieser Gegend. Anzeichen einer echten enchondralen Verknöcherung konnten wir aber nicht finden, sondern nur Stellen mit Mesenchymzellen und embryonalen Gefässen, die die Knorpelzellen des M e c k e l' schen Knorpels auflösen. Hier könnte man auf SCHAFFER (1933) verweisen, der meinte, dass "im engsten räumlichen Zusammenhang die verschiedensten Substrate für das Knochengewebe angetroffen werden können und es oft schwierig ist, den Anteil der einzelnen am Aufbau des definitiven Knochens abzugrenzen".

Wir sind deshalb der Ansicht, dass der Unterkiefer, durch Bildung von Sekundärknorpel, der sich im embryonalen Vorknorpelstadium in keiner Weise elektronenmikroskopisch vom embryonalen Primärknorpel unterscheidet, als ontogenetisch gemischter Knochen anzusehen ist. Eine direkte Mitbeteiligung des M e c k e l' Knorpels im Sinne einer enchondralen Ossification können wir ablehnen, nicht aber seine indirekte Beteiligung an den allgemeinen morphogenetischen Vorgängen in dieser Gegend.

ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von Serienschnitten menschlicher Embryonen mit einer SSL von 34 mm, 6o mm, 8o mm und 86 mm wurde lichtmikroskopisch die Entwicklung der Unterkieferanlage dargestellt.
Elektronenmikroskopisch wurden die Gelenkkopfknorpel an menschlichen Embryonen mit einer SSL von 7o mm und 76 mm untersucht.

Die lichtmikroskopischen Befunde zeigen, dass die desmale Ossification, teils als perichondrale Knochenmanschette um den M e c k e l' schen Knorpel herum, teils frei im mesenchymalen Gewebe, im vorderen Anteil beginnt, dann sich zur Symphyse und nach dorsal hin ausbreitet. Schon bei einem Embryo von 8o mm SSL ist der knöcherne Unterkiefer in seiner gesamten, gestreckten Lage ausgebildet.
Die Knorpelzellen des M e c k e l' schen Knorpels zeigen nur in den vorderen Abschnitten vakuolige Aufblähungen und werden dort von einsprossenden Mesenchymzellen und Gefässen aufgelöst. Eine enchondrale Ossification unter Mitbeteiligung des M e c k e l' schen Knorpels konnte aber nicht beobachtet werden.

Noch bei dem Embryo mit einer SSL von 60 mm kann man die Verbindung zum Mittelohr (Hammer und Amboss) ersehen. Bei älteren Embryonen liegt er dann im distalen Anteil lingual ausser- und unterhalb der Unterkieferanlage.

Elektronenmikroskopisch konnte an den Gelenkkopfknorpeln festgestellt werden, dass es sich bei diesem, sekundär entstehenden, Knorpel um typischen embryonalen, hyalinen Knorpel handelt, der sich morphologisch auch in seinem weiteren Schicksal nicht von entsprechendem Knorpel anderer Lokalisation unterscheidet.

Diskutiert werden Meinungen, die aussagen, dass am Gelenkkopffortsatz ein spezifischer Knorpel und damit eine noch nicht zu definierende modifizierte, enchondrale Verknöcherung vorliege, was in Gegensatz zu unseren elektronenmikroskopischen Ergebnissen steht. Eine direkte Mitbeteiligung des M e c k e l' schen Knorpels an der Bildung des knöchernden Unterkiefers im Sinne einer typischen Ersatzknochenbildung können auch wir ablehnen. Sicher aber muss man dem M e c k e l' schen Knorpel eine indirekte Beteiligung als Schablone für die Bildung des Unterkiefers zugestehen.

LITERATURVERZEICHNIS

BAUME,L.J. Experimentelle Erforschungen der Skelettmorphogenese mit spezieller Berücksichtigung der Schädelentwicklung.
Schweiz.Mschr.Zahnhk.
8, 674, (1957)

Ontogenesis of the human temporomandibular joint.
I. Development of the condyles
J.Dent.Res.
41, 1327, (1962)

Le development de l'articulation temporomandibulaire chez l'homme
Schweiz.Mschr.Zahnhk.
73, 134, (1963)

BAY,R. Die umwegige Entwicklung des menschlichen Unterkiefers im Lichte der Zahnentwicklung und der extrauterinen Frühzeit.
Acta.anat.
11, 5 - 18, (1950/51)

BECKER,R. Die Bedeutung der Zunge für das Unterkieferwachstum.
Dtsch.zahnärztl.Z.
14, 302, (1959)

Die Zunge als Faktor des sagittalen Unterkieferwachstums.
Fortschr.Kieferorthop.
21, 422, (1960)

Wachstumsstörungen des Unterkiefers - Entstehung und Therapie.
Habil.Schr. Münster (1963)

Das Wachstum des Unterkiefers.
Dtsch.Zahn-,Mund-,Kieferhk.
44, 177, (1965)

BENNINGHOFF,A. Paradentium
Z.f.Grenzfragen der Med.u.Odontol.
6, 49, (1934)

BERSCH,W. u. REINBACH,W.
Das Primordialcranium eines menschlichen Embryo von 52 mm Sch.-St.-Länge. Zur Morphologie
Z.f.Anat.u.Entwicklungsgesch.
132, 240-259, (1970)

BLACKWOOD,H.J.J.
Growth of the mandibular condyle of the rat studied with tritiated thymidine.
Arch.Oral.Biol.
11, 493, (1966)

BLECHSCHMIDT,E.
Die vorgeburtlichen Entwicklungsstadien des Menschen.
Verlag S.Karger,
Basel 1961

BLUNTSCHLI
Die menschlichen Kieferwerkzeuge in verschiedenen Alterszuständen.
Anat.Anz.Erg.-H.,
Bd. 61 (1926)

Rückwirkungen des Kieferapparates auf den Gesamtschädel
Zahnärztl.Orthop.
Bd. 18, 3, (1926)

BOENIG,H.
Leitfaden der Entwicklungsgeschichte des Menschen.
Edition Leipzig 1963, 7.Aufl.

BRAUS,A.
Morphologie des Unterkiefers.
Morph.Jahrb.
35, 40, (1906)

BRODIE,A.G.
The Growth of the Jaws and the Eruption of the Teeth.
Referat in: Dtsch.Zahn-,Mund-, Kieferhk.,
12, 344, (1949)

BUSCH
Demonstration von 2 Knochenpräparaten.
Arch.f.Physiol. 1885

CLARA,M.
Entwicklungsgeschichte des Menschen
Verlag Quelle u. Meyer,
Hamburg 1967, 6.Aufl.

DAS,A., J.MEYER u. H.SICHER
X-ray and alizarian studies on the effect of bilateral condylectomy in the rat. Angle.Orthodont., Brooklyn, 35, 138, (1965)

Du HAMEL
Sur le development et la crue des os des animaux. Mémoires de l'acad.royale des sciences de Paris. 1741-1743

FLOURENS
Theorie expérimentale de la formation des os. Paris 1847

FRIANT,M.
Sur les premiers stades d'ossification du cartilage de Meckel. Acta.anat. 32, 1oo-114, (1958 a)

Sur l'evolution du cartilage de Meckel. Acta.anat. 34, 292-297, (1958 b)

L'evolution du cartilage de Meckel humain, jusqu' à la fin du sixième mois de la vie foetale. Acta.anat. 41, 228-239, (196o)

Sur l'ossification du cartilage de Meckel d'une chauve-souris, le grand murin (Chiroptera,Myotis myotis (Borkh.)) Acta.anat. 57, 66-71, (1964)

L'evolution du cartilage de Meckel humain en rapport avec la brièveté de la face. Anthropos (Brünn), 19, 88, (1967)

FROMMER,J. u. MARGOLIES,M.R.
Contribution of Meckel's Cartilage to Ossification of the Mandible in Mice. J.of Dent.Res. 5o, 126o, (1972)

GROSS,H. Histologische Untersuchungen über das Wachstum der Kieferknochen beim Menschen. D.Zhlkd.Leipzig 89, 1934

GROSSER-ORTMANN Grundriss der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Verlag Springer Berlin-Heidelberg-New York 197o, 7.Aufl.

GROSSER,O. u. J.POLITZER Grundriss der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Verlag Springer Berlin 1953

GRÜNWALD,O. Kieferwachstum und Zahn. Dt.Stomat. 9, 7o7, (1959)

v.GUDDEN Experimentelle Untersuchungen über das Schädelwachstum. 1877

HENNEBERG,O. Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des Unterkiefers beim Menschen. Med.Diss. Berlin 1894

HERTWIG,O. Lehrbuch der Entwicklung des Menschen und der Wirbeltiere. Verlag G.Fischer 191o, 9.Aufl.

HUMPHRY On the growth of the jaws. Transactions of the Cambridge Philosophical Society 1871

JOHNSON,L.R. Die Entwicklung der Kiefer. Int.J.of Orth. 9, 92o, (1933)

KIRSCH,Th. Röntgenologische Studie am fetalen Unterkiefer. Dtsch.Zahn-,Mund-,Kieferhk., 23, H 5 u. 6, (1955)

KOPF,R. Embryologische Untersuchungen über die Verknöcherung und das Wachstum des Unterkiefers. Med.Diss. Münster 1967

KOSKI,K. u. L.MÄKINEN
Growth potential of transplanted components of the mandibular ramus of the rat I. Suom.hammaslääk.toim. 59, 296, (1963)

KOSKI,K. u. K.E.MASON
Growth potential of transplanted components of the manibular ramus of the rat II. Suom.hammaslääk.toim. 6o, 2o9, (1964)

KOSKI,K. u. O.RÖNNING
Growth potential of transplanted components of the mandibular ramus of the rat III. Suom.hammaslääk.toim. 61, 292, (1965)

KRAUS,B. u. H.KITAMURA u. R.A.LATHAM
Atlas of Developmental Anatomie of the face. Edition by Harper and Row New York - London 1966

LANGMAN.,J.
Medizinische Embryologie Verlag G.Thieme Stuttgart 197o

LEBERKÜHN
Über Wachstum und Resorption der Knochen. Marburg 1867

LEHNER,J. u. H.PLENK
Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Hrsg.von W.v.Möllendorff, Bd. 5 Verlag Springer Berlin 1936

LOW,A.
Further Observations on the Ossification of the Human Lower Jaw. J.Anat.Physol. London 44, 7, (191o)

MERKER,H.-J.
Lehrbuch d. Anatomie des Menschen. Knorpel und Knochengewebe Verlag Urban u. Schwarzenberg München etc. 1972, Bd. I

MOSS,M.L.
Functional analysis of human mandibular growth. J.Prosth.Dent. 1o, 1149, (196o)

MOSS,M.L.
Functional cranial analysis of the mandibular angular cartilage of the rat.
Angle orthodont. (Brooklin), 39, 2o9 (1969)

MOSS,M.L. u. R.M.RANKOW
The role of the functional matrix in mandibula growth.
Angle Orthodont. (Brooklin) 38, 95, (1968)

NAUCK,E.Th.
Morphologisches Jahrbuch 66, 116, (1931)

OLLIER
Recherches expérimentales sur le mode d'accroissement des os.
Arch. de Physiol. 5, (1873)

PERMAR,D.
Oral Embryologie and Microscopic Anatomy.
Verlag Lea und Febiger Philadelphia 1963, 3.Aufl.

PESKIN,S. u. D.M.LASKIN
Contribution of autogenous condylar grafts to mandibular growth.
Oral.Surg.S.Louis, 2o, 517, (1965)

PROVENZA,D.V.
Oral Histologie
Verlag J.B.Lippincott Company Philadelphia 1964

PRÖLL,F.W. u. R.WYRWOLL
Experimentelle Untersuchungen über das Wachstum des Unterkiefers und der Zähne.
Dtsch.Zahn-,Mund-,Kieferhk. 1, 81, (1934)

REBEL,H.-H.
Klinische Zahnheilkunde
Verlag Carl Hanser München 1954

REICHENBACH,E.
Traumatologie im Kiefer-Gesichts-Bereich.
Verlag Johann Ambrosius Barth Leipzig 1969

REINBACH,W.
Das Cranium eines menschlichen Feten von 93 mm Sch.-St.-Länge. Zur Morphologie des Craniums älterer menschlicher Feten.I.
Z.f.Anat. u. Entw.-Gesch. 124, 1-5o, (1963)

SCHAFFER,J. Die Verknöcherung des Unterkiefers und die Metaplasiefrage. Arch.Mikro.Anat., 32, (1888)

Lehrbuch der Histologie und Histogenese Verlag Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien 1933, 3.Aufl.

SHARPE,C.J., E.J.GEE u. C.J.GRIFFIN The osteogenic potential of the human condyle. Austral.Dent.J., 1o, 287, (1965)

SICHER,H. The growth of the mandible. Amer.J.Orthodont.etc. (USA), 33, 3o, (1947)

SILBERMANN,M. u. FROMMER,J. The Nature of Endochondral Ossification in the mandibular Condyle of the Mouse. Anat.Rec. 172, 659-668, (1971)

STARCK,D. Embryologie Verlag G.Thieme Stuttgart 1965

STEINER Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die desmale Osteogenese bei Rattenembryonen. Diss. FU Berlin 1972

STUDITZKY,A. Zit. bei Lubosch,W. in: "Handb. vergl. Anat. Wirbeltiere". Bd. V, 271, hrsg. von L.Bolk und E.Göppert. Verlag Urban u. Schwarzenberg Berlin/Wien (1938/39)

THOMA,K.-H. Principal factors controlling development of mandible and maxilla. Internat.J.Orthodont. a.or.Surg. (Am.) 24, 171, (1938)

TÖNDURY,G. Normale Anatomie und Entwicklung des Milchgebisses mit Bemerkungen zur Entwicklung des Gesichtes und des Gaumens. in: Zahn-,Mund- und Kieferheilkunde im Kindesalter. Hrsg. Harndt,E. u. H.Weyers Verlag "Die Quintessenz" Berlin 1967

TÖNDURY,G. Angewandte und topographische Anatomie.
Verlag G.Thieme Stuttgart
197o, 4.Aufl.

WATANABE,Y. Untersuchungen über die Entwicklung der Mandibula des Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Bildung der Zahnkeime und Alveolen.
zit.n. Fuyita,T. in: Dtsch.Zahn-, Mund-,Kieferhk.,
5, 252, (194o)

Über das Schicksal des Meckel'schen Knorpels.
zit.n. Fuyita,T. in: Dtsch.Zahn-, Mund-,Kieferhk.,
5, 252, (194o)

WEGENER Über das normale und pathologische Wachstum der Röhrenknochen.
Virchows Arch.
61, (1874)

WODTKE,A. Mineralisation des Vorknorpels
Med.Diss. FU-Berlin 1972

WOLFF,J. Markierversuche am Scheitel-, Stirn- und Nasenbein der Kaninchen.
Arch.f.Anat.u.Physiol.,
1oo, Berlin 1885

YOUDELIS,R.A. Ossification of the human temporomandibular joint.
J.dent.Res.
45, 192, (1966)

FOIK,M. Das elektronenmikroskopische Bild des Meckel'schen Knorpels bei der Ratte bis zur Geburt
Med.Diss. FU-Berlin 197o

Bildmaterial

Menschlicher Embryo 34 mm SSL
(Sagittalschnitte, HE - Färbung)

Abb. 1 : Schnitt durch die Unterkieferanlage im Bereich der Milchincisivi (↧).
(Vergr. 1 x 55)

Abb. 2 : Beginnende desmale Verknöcherung (↓) unterhalb des M e c k e l' Knorpels (M) mit beginnender vakuoliger Aufblähung der M e c k e l' Knorpelzellen.
(Vergr. 1 x 31o)

Abb. 3 : Desmale Verknöcherung (↓) unterhalb des M e c k e l' Knorpels (M) im hinteren Bereich.
(Vergr. 1 x 55)

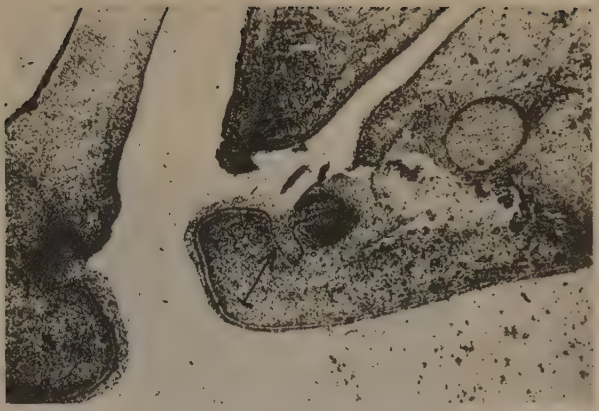


Abb.1

Abb.2

Abb3.

Menschlicher Embryo 34 mm SSL
(Frontalschnitte, HE - Färbung)

Abb. 1 : Y-förmige desmale Ossification (↓), mit Epitheleinsenkung der Zahnanlage (↓) in Richtung auf die Unterkieferanlage. Medio-laterale Lage des M e c k e l' Knorpels (M). (Vergr. 1 x 55)

Abb. 2 : Schnitt durch den Bereich der Ohranlage (O) und des distalen Anteiles des M e c k e l' Knorpels (M). (Vergr. 1 x 45)

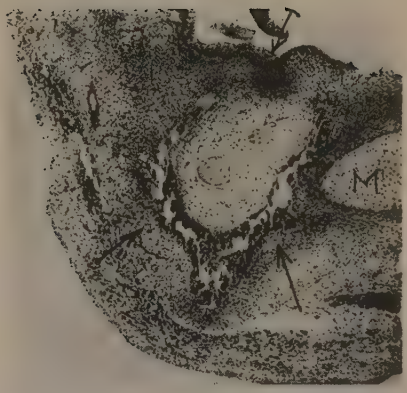


Abb. 1

Abb 2

Menschlicher Embryo 6o mm SSL
(Sagittalschnitte, HE - Färbung)

Abb. 1 : Die durchgehende Anlage des M e c k e l' Knorpels (M) bis in den Bereich der Ohranlage (Hammer und Amboss ✱).
(Vergr. 1 x 1o)

Abb. 2 : Blasig aufgetriebene Knorpelzellen im M e c k e l' Knorpel mit wenig IZS.
(Vergr. 1 x 14o)

Abb. 1

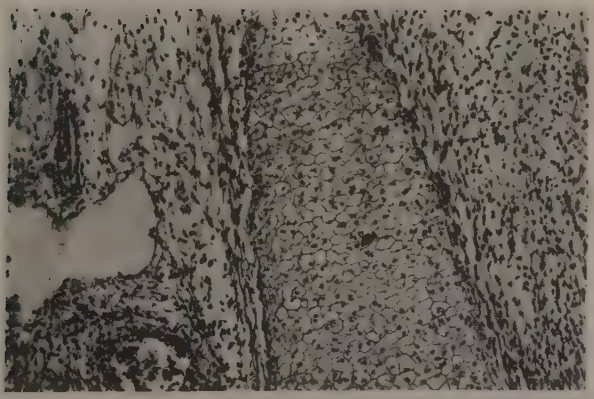
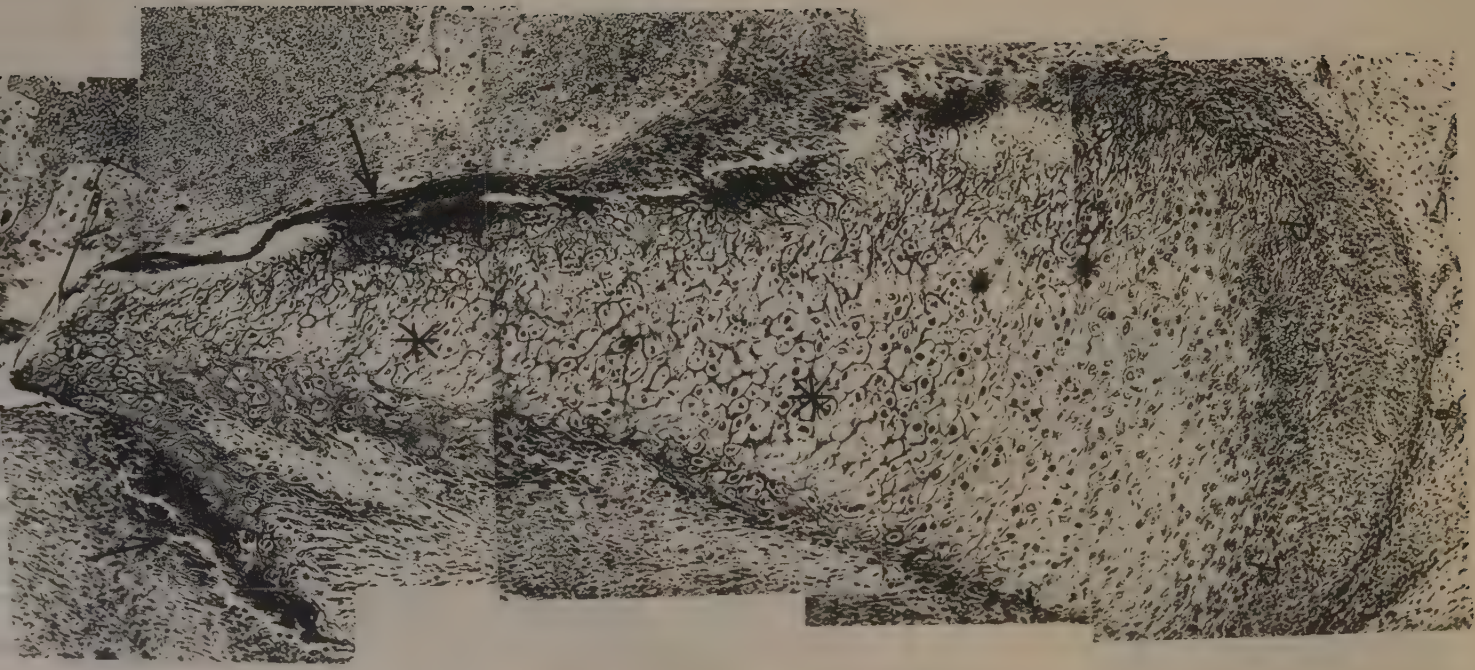


Abb 2

Menschlicher Embryo 8o mm SSL
(Sagittalschnitte, HE - Färbung)

Sagittalschnitt durch den keilförmigen Gelenkkopfknorpel eines menschlichen Embryo von 8o mm SSL.
Von den pluripotenten Perichondriumzellen (P) werden Knorpelzellen nachgebildet.
Im zentralen und unteren Bereich befinden sich blasig aufgetriebene Knorpelzellen mit wenig IZS (*).
An den lateralen "Flächen" beginnende, desmale Ossification (↓).
(Vergr. 1 x 144, Fotomontage)



Menschlicher Embryo 8o mm SSL
(Sagittalschnitte, HE - Färbung)

Abb. 1 : Übersicht über die Unterkieferanlage. Der Unterkiefer ist schon in seiner gesamten, gestreckten Lage ausgebildet. (Vergr. 1 x 8)

Abb. 2 : Vorderer Abschnitt des sich auflösenden M e c k e l' Knorpels (M) und der Unterkieferanlage mit Milchzahnkeim (K). (Vergr. 1 x 58)

Abb. 3 : Mesenchymzellen und Gefäss durchdringen die Knochenmanschette (↓) und lösen die blasig aufgetriebenen Knorpelzellen (×) des M e c k e l' Knorpels auf. (Vergr. 1 x 23o)

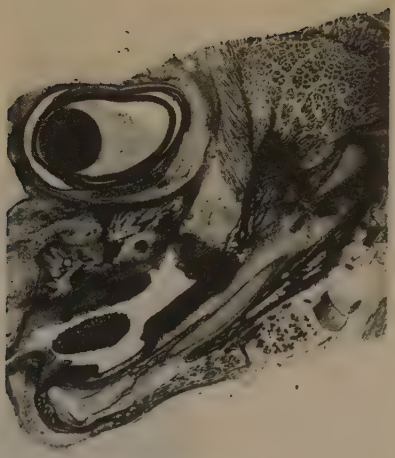


Abb. 1

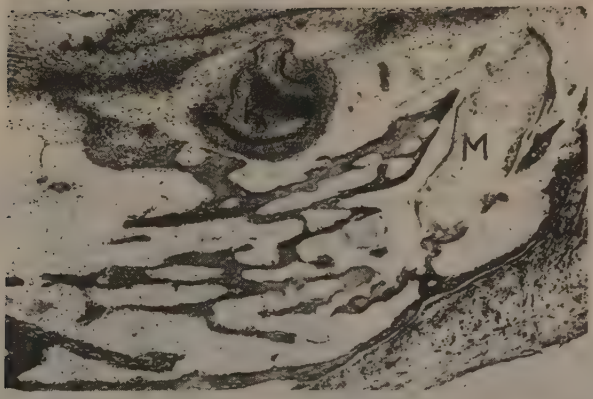


Abb. 2

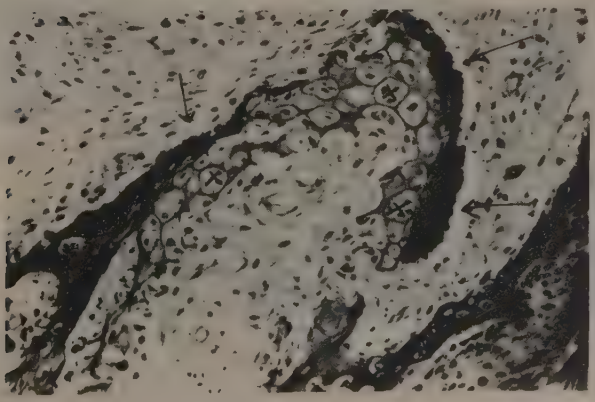


Abb. 3

Menschlicher Embryo 86 mm SSL
(Sagittalschnitte, HE - Färbung)

Abb. 1 : Übersicht über die gestreckte Unterkieferanlage.
(Vergr. 1 x 8)

Abb. 2 : Der M e c k e l' Knorpel (M) liegt lingual unter- und ausserhalb des Gelenkkopfknorpels (✱).
(Vergr. 1 x 55, Fotomontage)

Abb. 1

Abb. 2

Menschlicher Embryo 86 mm SSL
(Sagittalschnitt, HE - Färbung)

Abb. 1 : Reine desmale Ossification im proc. articularis (↓).
(Vergr. 1 x 55)

Abb. 2 : Beginnende enchondrale Ossification (↓) im zentralen Bereich des Gelenkkopfknorpels (✱).
(Vergr. 1 x 55)

Abb. 3 : Der vordere Anteil des M e c k e l' Knorpels mit Strukturauflösung der Knorpelzellen.
(Vergr. 1 x 55)

Abb.1

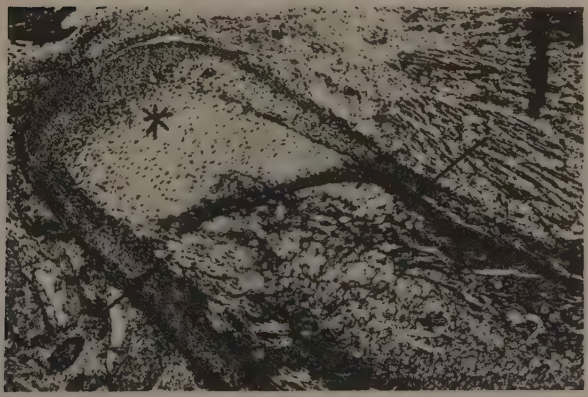


Abb.2

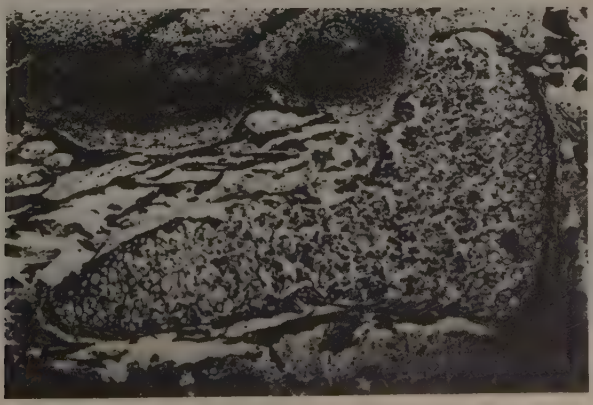
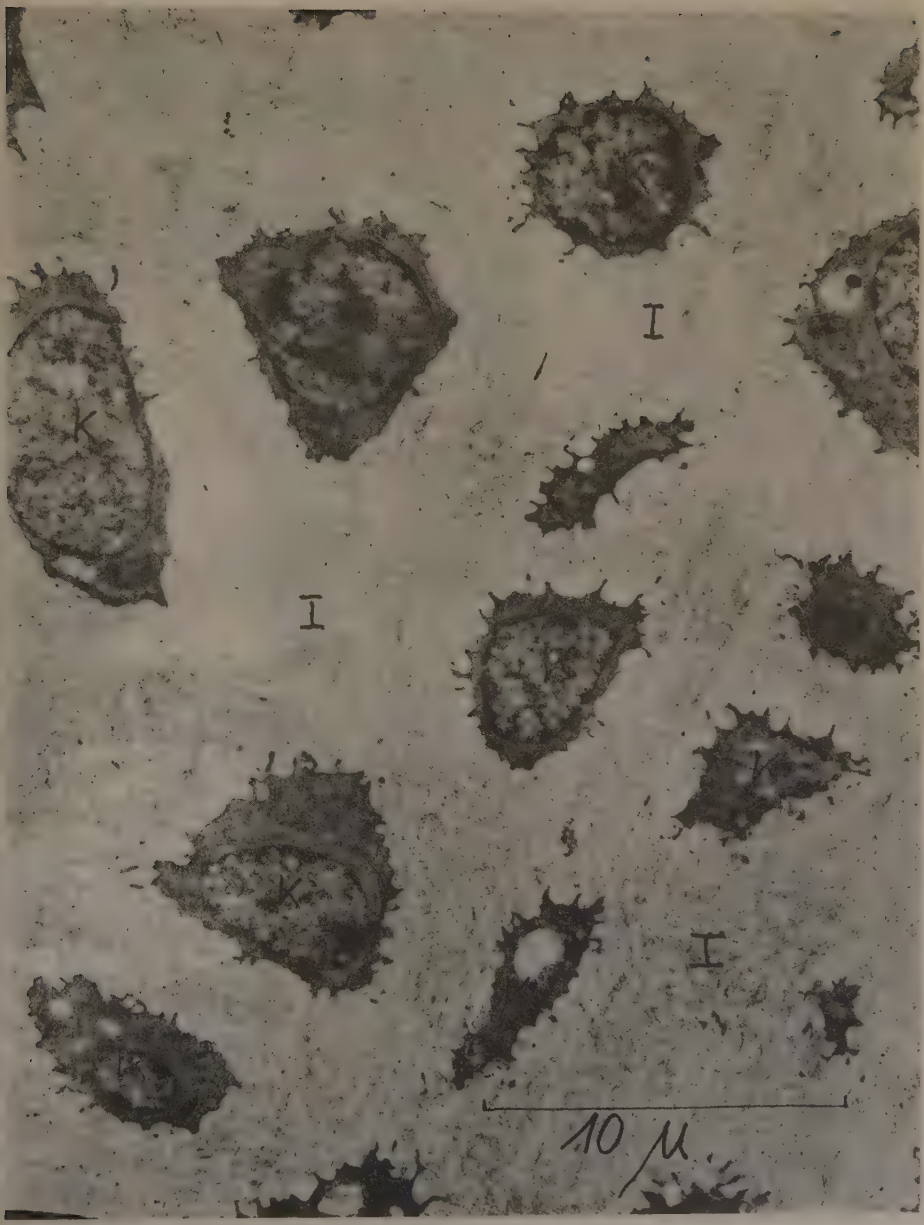


Abb.3

Menschlicher Embryo 76 mm SSL

Ausschnitt aus dem Gelenkkopfknorpel.
Typisches Knorpelgewebe mit fortsatzreichen
Knorpelzellen (K) und fein filamentärer
IZS (I).
(Vergr. 1 x 7 ooo)


I
K
I
K
I
10 µ

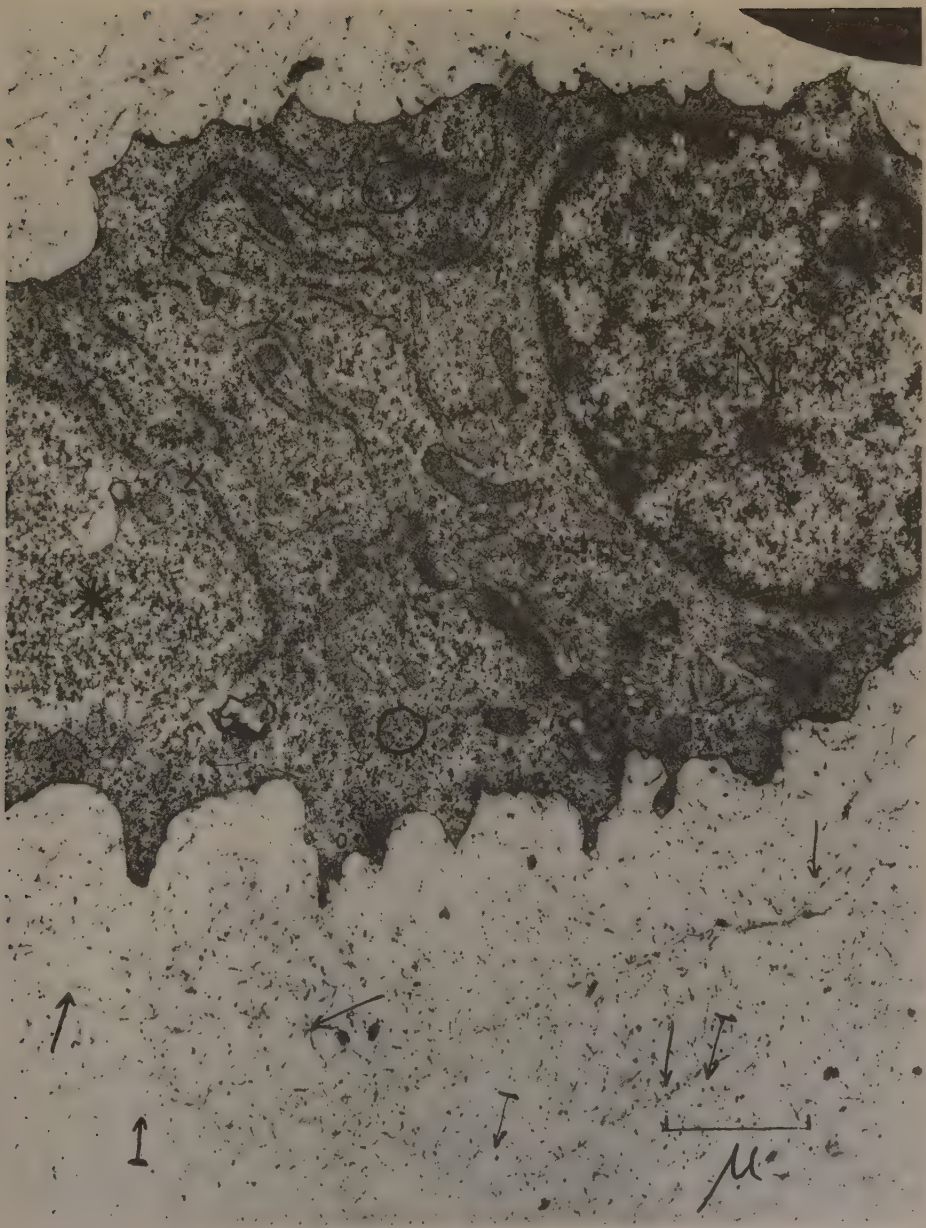
Menschlicher Embryo 76 mm SSL

Ausschnitt aus dem Randbereich des Gelenk-
kopfknorpels mit Perichondrium (P),
typischen Knorpelzellen (K) und IZS (I).
(Vergr. 1 x 7 ooo)

K
I
K
I
I
10μ

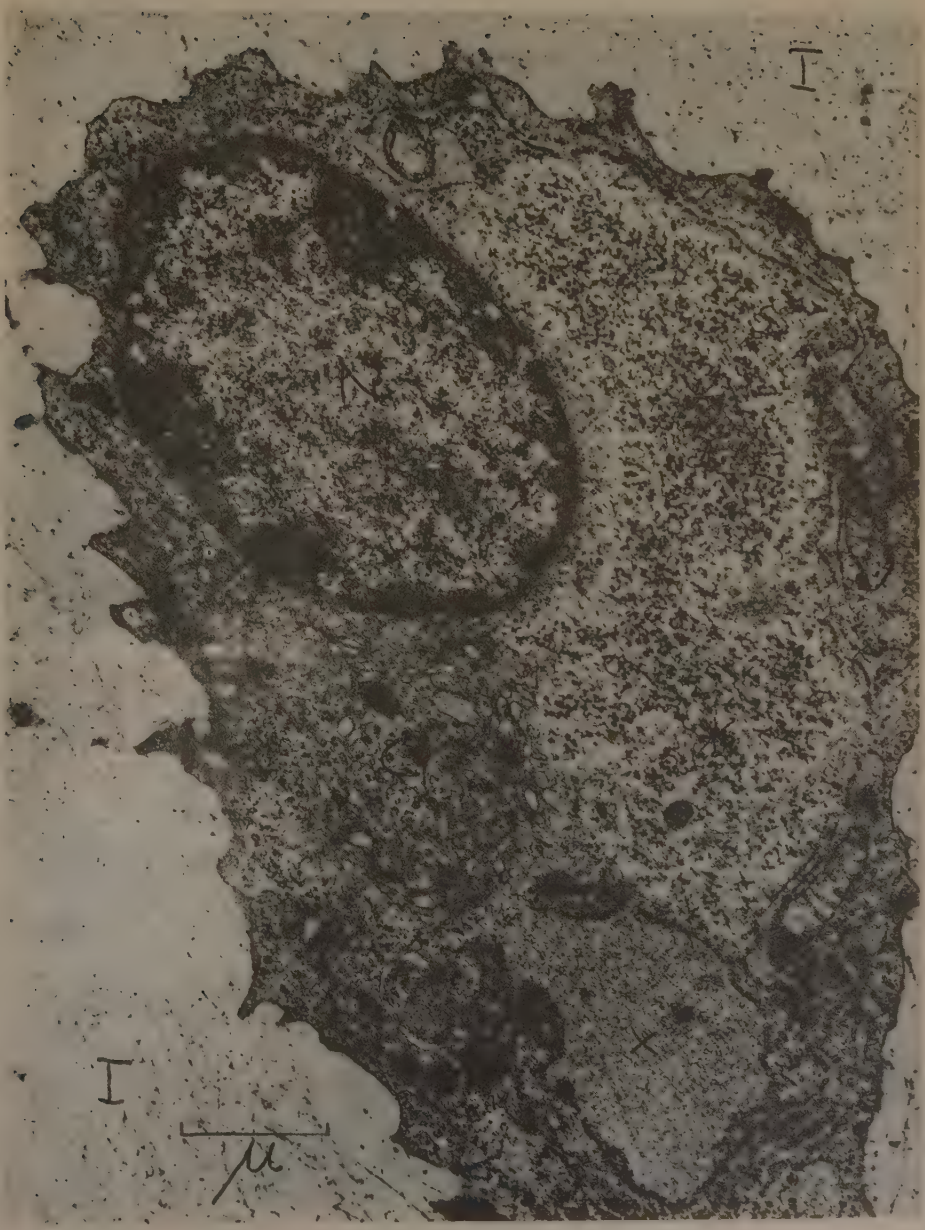
Menschlicher Embryo 76 mm SSL

Höhere Vergrösserung einer typischen Knorpelzelle mit rauhem ER (✕), Golgi Apparat (G), freien Ribosomen (O), Kern (N) und beginnender Glykogeneinlagerung (✱).
In der IZS (I) befinden sich kollagene Filamente (↓) und Glycosamino-Makromoleküle (↧).
(Vergr. 1 x 28 ooo)


M

Menschlicher Embryo 7o mm SSL

Typische Knorpelzelle aus dem Gelenkkopf-
knorpel mit grossen Glykogeneinschlüssen (*).
Hohlräume des ER (×) teilweise mächtig er-
weitert, grossem Golgi-Apparat (G) und
Kern (N).
In der IZS (I) kollagene Filamente und
GAG-Granula.
(Vergr. 1 x 28 ooo)


I
I
μ

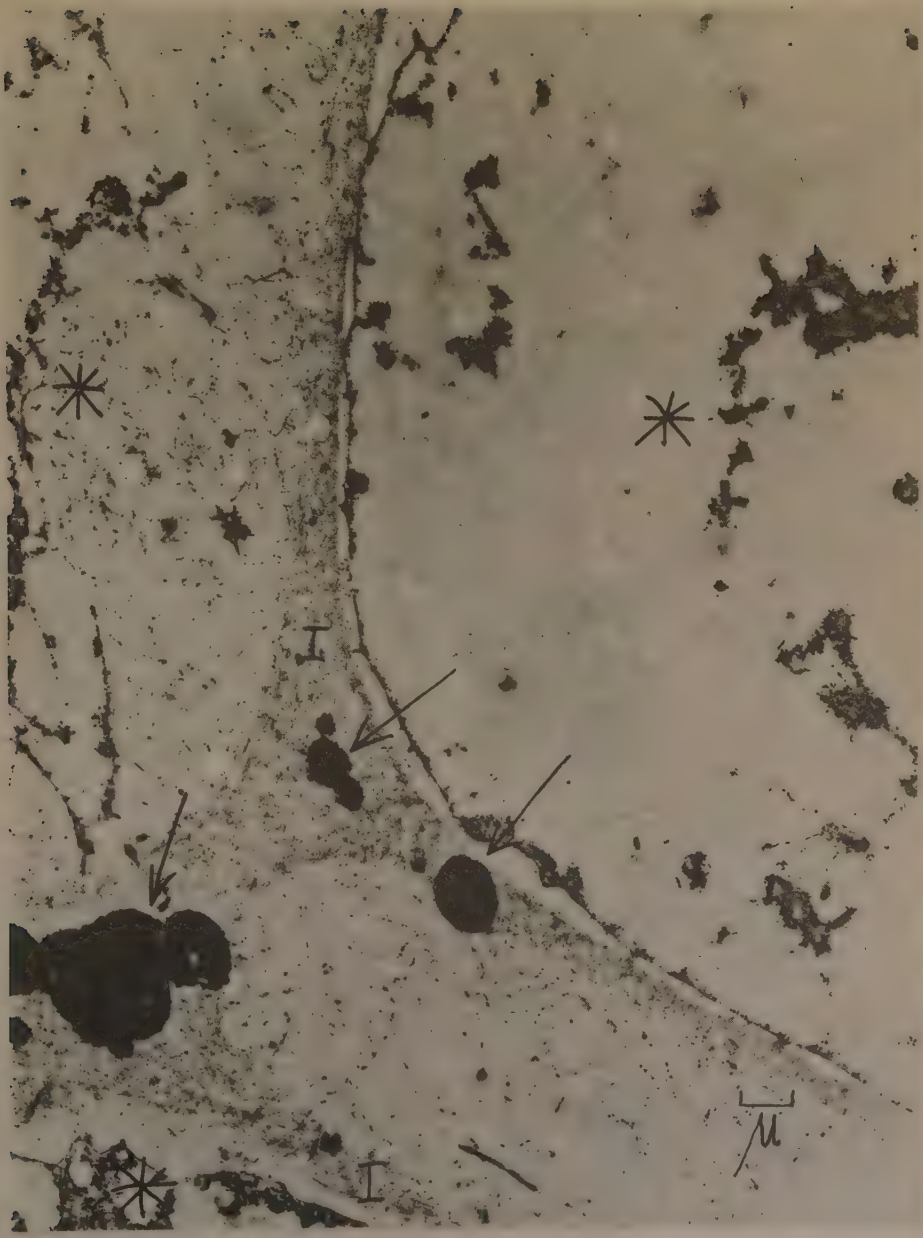
Menschlicher Embryo 7o mm SSL

Beginnende Auflösung der Knorpelzellen in der Nähe der Ossificationszone des Gelenkkopfknorpels.
Die IZS (I) ist durch Schwellung der Zellen (Blasenknorpel) zusammengedrückt.
(Vergr. 1 x 1 4oo)

I

Menschlicher Embryo 7o mm SSL

Fast völlig zerfallende Zellen (✳) im Bereich des Blasenknorpels. In der IZS (I) drusenartige Ablagerungen von Kalkkristallen (↓).
(Vergr. 1 x 1o ooo)


M

Herrn Professor Dr.med. Hans-Joachim Merker danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei dieser Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 27.1o.43 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Karl Credner und seiner Ehefrau Berthe, geb. Dietlin in Laage geboren.

Im Jahre 1954 kam ich mit meinen Eltern nach West-Berlin, wo ich im Frühjahr 1966 an der Humboldt-Schule, Berlin Tegel, meine Reifeprüfung ablegte.

Im Juni 1966 immatrikulierte ich mich an der Freien Universität Berlin, Fachrichtung Zahnmedizin. Nach dem SS 1968 bestand ich das Physikum und im August 1971 das Staatsexamen in der Zahnheilkunde.

Meine Approbation erhielt ich am 3. August 1971 und seit dem September 1971 bin ich als wissenschaftlicher Assistent, am Fachbereich 7 der Freien Universität Berlin, tätig.